

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

370

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Mathurin, Antoine, Louis, Marie **GOURDIN SERVENIERE**

Né le 12 Décembre 1926, à AUNAY-sur-ODON (Calvados)

présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE
DE BRILL-SYMMERS
(LYMPHOME GIGANTO-FOLLICULAIRE)
A LOCALISATION AMYGDALIENNE

Président : Monsieur M. AUBRY (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS VI*

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

an, Mathurin, Antoine, Louis, Marie GOURDIN SERVENIERE

né le 12 décembre 1926 à Aunay-sur-Odon
(Calvados)

--:-

ésentée et soutenue publiquement
le

--:-

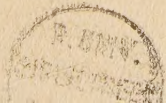
A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE BRILL-SYMMERS
(LYMPHOME GIGANTO-FOLLICULAIRE) A LOCALISATION
AMYGDALIENNE

--:-

ésident : Monsieur M. AUBRY (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H)
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P)
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR

Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel).....	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G)
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	GAUDART-d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (I)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RAD
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités ch. à t. pers.	DEPARIS

MM.

Hygiène et clinique de la première.

enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale ch. à t.perss..	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales.....	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale...	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à t. pers.).....	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A)pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA(G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F)m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)

MM.

Dermato-Symphiliographie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERTE(L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.per.
	(LORTAT-JACOB(J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER

MM.

	(PERROTIN (J)
Pathologie chirurgicale	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
Pathologie médicale	(CASTAIGNE (P)m.conf.
	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURVY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT(H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)

Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

(ABOULKER (P) Clinique neuro-
(AMELINE (A) rhumatol. SEZE (S, de)

(HUGUIER (J) (GRASSET (J)

(LEGER (L) (LEPAGE (F)

(OLIVIER (C) Clinique obsté- (MAYER (M)

(PADOVANI (P) tricale (MERGER (R)

(POILLEUX (F) (PENGIER (R)
(RAVINA (J)

(ROUX (M) Clinique oph- (DESVIGNES (P)

(VERNE (J.M) talmologique (OFFRET (G)

HAGUENEAU (J) Clinique oto-

pr.s.ch. rhino-laryng. MADURO (R)

BOUDIN (G) Clinique pédia-

CONTE (M) trique et pué-

DOMART (A) riculture LAPLANE (R)

MILLIEZ (P) Clinique psy-

PERRAULT (M) chiatrique BARUK (H)

RAMBERT (P) Clinique uro-

THIEFFRY (S) logique KUSS (R)

TURIAF (J)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) Pr. s. ch.

Biochimie médicale ETTORI (J) Pr. à t. pers.

Pathologie chirurgicale. RUHLER (J) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)

Secrétaires : Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)

Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction

de la Bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)

Conservateurs: Mlles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)

Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H).

LE NOIR (G), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

le Docteur Georges GOURDIN SERVENIERE
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Qui a guidé mes premiers
pas dans la médecine.

Que son exemple reste tou-
jours en ma mémoire.

A ma Mère,

Avec toute mon affection.

A mon Frère et à ma Soeur

A ma Famille

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur M. AUBRY

Professeur de Clinique oto-rhino-
laryngologique à la Faculté de
Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

Au Docteur LEMOYNE

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qui m'a fait le grand honneur
de m'accepter comme interne
pendant un an dans son ser-
vice.

En témoignage de ma profonde
reconnaissance.

Au Docteur LEMARIEY

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Qui m'a initié à l'ORL infantile.

Au Docteur LEROUX

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Qui a guidé mes premiers pas
dans l'ORL.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

A Monsieur le Docteur BOURDON

Radiologue des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur CHOME

Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital St-Louis

A Monsieur le Docteur FLEURY

Assistant ORL des Hôpitaux

Qui fut et reste pour moi un
maître et un ami.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine de Caen

A mon Jury de Thèse.

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE BRILL-SYMMERS
(LYMPHOME GIGANTO-FOLLICULAIRE)
A LOCALISATION AMYGDALIENNE



INTRODUCTION

-:-

La maladie de Brill-Symmers, décrite à partir de 1925 comme une entité clinique bien définie, se caractérise par une hyperplasie gigantomfolliculaire susceptible de frapper n'importe quel tissu lymphoïde, mais atteignant souvent sinon la totalité du système ganglionnaire, du moins un certain nombre d'organes lymphoïdes et de ganglions. Il s'agit d'une tumeur qui a été désignée par des noms différents, lymphome giganto-folliculaire, lymphoblastome folliculaire, réticulose folliculaire enfin, et cette diversité terminologique traduit bien les incertitudes et les contradictions retrouvées à la lecture de l'abondante littérature consacrée à une affection cependant considérée comme rare.

Nous verrons que l'on peut expliquer la pluralité des désignations de la lésion lymphoïde par l'évolution histologique de celle-ci, et selon que l'on envisage l'aspect initial, qui est l'hyperplasie gigantomfolliculaire - nullement pathognomonique de la maladie de Brill-Symmers, puisqu'elle existe dans certains états inflammatoires chroniques cryptogénétiques du tissu lymphoïde (ENNUYER) - ou un stade évolutif plus ou moins avancé, on devra utiliser le terme de lymphoblastome gigantomfolliculaire, et même de lymphosarcome.

Il s'agit donc d'une affection sinon maligne d'emblée, du moins à potentiel malin, intermédiaire, pour les uns, entre la bénignité et la malignité, stade initial précancéreux pour les autres. Il y a donc impérieuse nécessité et de dépister précocement la maladie, et d'éviter des erreurs de diagnostic qui pourraient conduire à des interventions inopportunes.

Tous ces faits ont déjà été exposés. Aussi n'avons-nous pas la prétention de leur apporter une orientation nouvelle.

Nous n'avons ici en vue qu'un aspect particulier de la maladie de Brill-Symmers, qui est une possible localisation amygdalienne initiale. Il existe un certain nombre de cas publiés dans lesquels l'adénopathie cervicale a été le premier symptôme en date, suivi d'une extension, sinon d'une généralisation, du processus au système ganglionnaire.

Par contre, nous ne pouvons que nous étonner de la rareté des localisations rhinopharyngées et plus particulièrement amygdaliennes d'une affection qui, cependant, intéresse exclusivement le tissu lymphoïde: l'amygdale n'est-elle pas un point véritablement d'élection pour l'éclosion d'une atteinte du tissu lymphoïde ?

Or nous venons d'observer un cas de maladie de Brill-Symmers authentique, vérifié par la cytologie de la ponction ganglionnaire, par l'histologie de la biopsie ganglionnaire et de la biopsie amygdalienne, et qui est resté localisé aux ganglions cervicaux et à l'amygdale pendant cinq mois.

Nous continuons à suivre notre malade, soumis avec un certain succès à la radiothérapie

locale, après échec de la chimiothérapie. Eviterons-nous la transformation sarcomateuse ? C'est peu probable. En exposant ici notre cas, en résumant les quelques observations analogues antérieurement publiées, nous pensons servir un double intérêt :

- l'un est dogmatique, il concerne les aspects histologiques successifs de ces tumeurs lymphoïdes ;

- l'autre est pratique, car il est indispensable de saisir à leur début les lymphomes giganto-folliculaires, première étape d'une maladie qui, en évoluant, devient généralement maligne.

Toute erreur de diagnostic risque d'avoir des conséquences funestes, et le spécialiste O.R.L. ne saurait être trop averti de la possibilité rare - ou méconnue - d'une détermination amygdalienne primitive de la maladie de Brill-Symmers.

Faut-il rappeler que, classiquement, l'affection est caractérisée "cliniquement, par une hypertrophie plus ou moins généralisée des ganglions lymphatiques avec parfois splénomégalie ; anatomiquement par la dissémination dans la corticale et la médullaire des ganglions de follicules lymphoïdes gigantesques à centre germinatif énorme ; traitée par la radiothérapie, la maladie régresse rapidement ; sinon, elle peut se transformer en sarcome."

Cette description ne tient pas compte des formes localisées, qui risquent de poser des problèmes diagnostiques beaucoup plus délicats encore, alors que précisément à cette phase initiale le traitement a des chances d'être encore efficace.

Nous pensons donc utile d'exposer notre cas personnel, en lui ajoutant ceux qui ont été publiés antérieurement et qui, eux aussi, concernent soit les ganglions cervicaux uniquement, soit un foyer amygdalien ou adénoïdien, avec adénopathie satellite.

C'est donc par l'"Historique" que nous débiterons, pour exposer ensuite notre observation.

De notre cas, des travaux qui l'ont précédé, nous déduirons les grandes lignes de l'anatomopathologie du lymphome giganto-folliculaire et de son évolution vers le lymphoblastome et vers le lymphosarcome : ce qui, en même temps, nous donnera les éléments du diagnostic histologique de la maladie.

Nous envisagerons alors son pronostic, spontané, mais, surtout, sous l'action des thérapeutiques actuellement en œuvre, radiothérapie, chimiothérapie, phosphore radioactif, ACTH.

HISTORIQUE

-:-

C'est en 1925 que BRILL, BAEHR et ROSENTHAL décrivaient pour la première fois une affection spléno-ganglionnaire qui différait histologiquement des maladies connues frappant le système lymphoïde : hyperplasie géante et grand nombre de follicules lymphoïdes réalisant une polyadénopathie généralisée avec splénomégalie, sans anomalie sanguine, sans étiologie décelable, d'évolution prolongée, avec intégrité de l'état général. La radiosensibilité enfin des adénopathies et de la splénomégalie avait fait croire à la bénignité et à la curabilité de la maladie.

A vrai dire, ce type de lésion avait déjà été décrit dès la fin du XIXème siècle et le début du XXème siècle (LE COUNT, BECKER, WILHELM, EWING, FOIX, BANTI, KITTLE) ; mais le fait nouveau était de considérer l'hyperplasie giganto-folliculaire comme une maladie autonome, qui, à la suite des travaux de SYMMERS, entre 1927 et 1949, devait réunir les noms de BRILL et SYMMERS, parfois aussi celui de BAEHR. Avec SYMMERS, l'affection conserve ses caractères de bénignité, et est considérée comme de nature toxico-inflammatoire. Ce furent BAEHR et ROSENTHAL qui, les premiers, considérèrent l'affection comme maligne, et la décrivirent sous le nom d'hyperplasie folliculaire

lymphoïde maligne, puis, insistant sur sa nature tumorale, comme une variété de lymphosarcome : le lymphoblastome folliculaire.

Une nouvelle conception est apportée par ROSS, par ROBB SMITH (1936) pour qui l'affection est tumorale, par hyperplasie réticulaire bénigne au départ, mais possédant un potentiel malin, d'ailleurs variable. Car il faut bien expliquer et les dégénérescences sarcomateuses, et aussi les cas de "guérison" - ou de rémission très prolongée - acquise par la radiothérapie (FIESCHI). L'évolution vers le lymphosarcome a été précisée par SYMMERS dans sept cas sur vingt cinq. Fait curieux, SYMMERS constate à la phase terminale de certains de ses cas, soit un aspect histologique mixte partie giganto-folliculaire, partie hodgkinien, alors que d'autres malades ont terminé leur évolution avec un tableau hématologique de leucémie lymphoïde chronique. SYMMERS d'ailleurs interprète ces faits comme des associations morbides, et non comme des transformations évolutives.

Ces quinze dernières années, de très nombreux travaux ont été consacrés à la maladie de BRILL-SYMMERS ; nous n'en citerons que quelques-uns, pour détailler davantage les publications traitant surtout de la localisation amygdalienne, ou au moins cervicale, qui nous occupe ici.

Von ALBERTINI, en 1950, a surtout étudié la nature et l'évolution du "lymphoblastome giganto-folliculaire", le terme implique déjà une transformation maligne de la lésion. Pour WERNER, en 1952, il y a transformation en réticulosarcome du lymphoblastome giganto-folliculaire de Brill-Symmers. C'est

également une étude morphologique que HOLLE et STORCK ont publiée sur la transformation sarcomateuse des lésions de la maladie de Brill-Symmers. HEEREN indique les résultats de la radiothérapie. DESAIVRE et ses collaborateurs, après avoir constaté la radio-résistance des diverses localisations d'une maladie de Brill-Symmers, ont obtenu une guérison se maintenant depuis un an par l'ACTH.

En 1952 encore, BRILL, BAEHR et ROSENTHAL ont décrit un cas d'hyperplasie giganto-folliculaire lymphoïde généralisée. BOUSSER et Mme FROMENT-DUPRE ont apporté deux cas de "lymphome gigantofolliculaire malin", maladie de Brill-Symmers ; ces mêmes auteurs ont publié en 1955 une belle étude d'ensemble de cette affection.

MURRAY et AGRANAT, en 1953, ont suivi une transformation du lymphoblastome giganto-folliculaire en réticulosarcome ; pour EVANS et DOAN, cette évolution sarcomateuse est fréquente. Nous citerons encore les cas et études dûs à des auteurs français de premier plan, CHEVALLIER, J. BERNARD et leurs collaborateurs, LEMAIRE et ses collaborateurs ; DESGREZ, G. LEDOUX-LEBARD viennent d'apporter une intéressante contribution thérapeutique d'abord, en utilisant le phosphore radio-actif, anatomo-clinique ensuite, en apportant un cas à localisation cervicale initiale.

°°°

Voyons maintenant quelles sont les observations de maladie de Brill-Symmers débutant au niveau de l'amygdale, et restant longtemps, sinon toujours, limitées à ce

niveau, des adénopathies cervicales y étant pratiquement constantes.

Pour GRAD, dès 1930 et 1932 ROULET devait avoir observé - mais méconnu - des cas de lymphome gigantomfolliculaire parmi les réticulosarcomes amygdaliens étudiés.

De même en 1936, GREIFENSTEIN apportait des cas de réticulosarcomes de l'amygdale dont certains pourraient peut-être a posteriori être considérés comme une maladie de Brill-Symmers amygdalienne. Enfin, en 1938, EIGLER et KOCH étudient à leur tour les réticulosarcomes de l'amygdale, et ici encore GRAD voit, parmi les cas rapportés, des lymphomes giganto-folliculaires primitifs et méconnus de l'amygdale. Avec HERCK, en 1938, nous entrons cette fois dans le domaine des grandes probabilités, sinon des certitudes. Cet auteur, dont nous n'avons malheureusement pas pu consulter le travail original, rédigé en hollandais, décrit une lésion tonsillaire de curieux diagnostic, pour laquelle s'est posée la question d'une maladie de Brill-Symmers .

BAGGENSTOSS et HECK, en 1940, étudient 590 cas d'hyperplasies gigantomfolliculaires, et ne trouvent que deux fois une localisation amygdalienne. La même année, J. NOVAK décrit "l'hypertrophie gigantomfolliculaire du nasopharynx", et l'illustre par un cas personnel":

- Il s'agissait d'un homme de 50 ans, porteur de deux tumeurs, l'une sur le pilier postérieur, l'autre proprement rhinopharyngée, sans aucune localisation à distance. Un traitement radio-chirurgical semble avoir assuré

une guérison durable. En 1942, PEELE et ses collaborateurs ont décrit une hyperplasie giganto-folliculaire du rhinopharynx avec de nombreuses petites adénopathies cervicales.

HEINTZELMANN, en 1946, réunit 76 cas de lymphome giganto-folliculaire, parmi lesquels deux fois une localisation amygdalienne primitive. Deux ans plus tard, O. MEYER a rapporté huit observations personnelles de maladie de Brill-Symmers avec un cas de localisation amygdalienne chez une femme de 82 ans : en l'espace de quatre mois, l'amygdale droite s'était hypertrophiée au point de dépasser la ligne médiane ; une amygdalectomie avait été pratiquée. Il n'existait pas de localisation à distance.

VOLPE et ZANINI, en 1948, décrivent, parmi leurs observations d'hyperplasie giganto-folliculaire, une détermination amygdalienne. Mais ces diverses observations nous paraissent incomplètes et peu probantes :

- d'une part, on peut se demander dans quelle mesure il ne s'agissait pas d'une réaction inflammatoire pure telle que SYMMERS lui-même l'avait primitivement envisagée, ce qui expliquerait l'absence de généralisation, si habituelle dans la maladie complètement réalisée de Brill-Symmers ;

- d'autre part, les observations éloignées font défaut, et la question se pose de l'avenir de ces malades, récurrence, généralisation pouvant ne survenir qu'après une longue rémission. Ces observations offrent cependant un intérêt certain, celui d'éclaircir précisément le caractère non pathogénomique des

lésions histologiques au début de la maladie, celle-ci ne devant guère être invoquée que si l'aspect anatomopathologique et clinique ultérieur confirme le diagnostic en le complétant. Si donc il faut penser à la maladie de Brill-Symmers devant une hypertrophie amygdalienne à aspect histologique particulier, il ne faut pas tomber dans l'erreur de porter à tort un diagnostic à réserver à des cas bien précis.

Ce ne sont vraiment que les observations récentes qui paraissent décisives, en particulier à partir du travail de W. GRAD (1951). Cet auteur apporte une observation personnelle concernant un homme de 57 ans hospitalisé pour dysphagie datant de trois semaines, avec depuis quelques jours une légère dyspnée. L'état général est indemne. L'examen ORL ne révèle qu'une tumeur ferme, lisse, du volume d'une prune, occupant l'amygdale gauche et atteignant le rebord gauche de l'épiglotte. De plus, on perçoit une tumeur peu mobilisable sous le muscle sternocléido-mastoïdien, de forme allongée, du volume du petit doigt. On pense immédiatement à une tumeur maligne (sarcome ?) ou à une maladie de système type leucémie. Mais la poursuite de l'examen montre que l'adénopathie cervicale reste unique, foie et rate ne sont pas hypertrophiés, enfin la sédimentation, l'hémogramme, le myélogramme (ponction sternale) sont parfaitement normaux. On exclut donc avec probabilité une tumeur leucénique. Une biopsie de l'amygdale gauche montre une prolifération cellulaire qui intéresse surtout les centres germinatifs du tissu lymphoïde. Ces centres apparaissent très hypertrophiés, ils se touchent souvent les uns les autres par leurs bords, et même semblent parfois se superposer.

Les petites cellules du type lymphocytaire qui siègent entre les follicules sont ainsi en voie de destruction, d'effacement. Cet aspect est généralisé, monotone. Les mitoses ne sont pas augmentées.

L'image est difficile à interpréter ; elle ne permet en tous cas pas d'affirmer une nature sarcomateuse. C'est d'hyperplasie folliculaire, de lymphoblastome giganto-folliculaire ou maladie de Brill-Symmers, qu'il paraît plutôt s'agir. Avant de prendre une décision thérapeutique, on décide d'exciser un ganglion et de l'étudier, afin d'y rechercher une éventuelle transformation sarcomateuse plus avancée. On procède donc à l'ablation des ganglions cervicaux gauches et en même temps de l'amygdale gauche.

Histologiquement, l'adénopathie confirme le diagnostic de tumeur lymphoblastique. Au niveau des centres germinatifs des follicules on constate une néoformation de cellules à gros noyaux, du type lymphoblaste ; la structure même du ganglion est en faveur de la prolifération lymphoblastique avec son rayonnement médullaire, et l'infiltration nette du tissu graisseux par ces mêmes lymphoblastes. Tous les caractères histologiques récemment décrits pour la maladie de Brill-Symmers sont ici réunis. La tumeur, bien que non encore envahissante, doit être considérée, du point de vue pratique, comme un sarcome.

L'évolution jusqu'au jour de la rédaction de l'observation a été la suivante : après cicatrisation des plaies opératoires, on fait un traitement radiothérapique fractionné totalisant 7.200 r sur la région cervicale gauche. Le malade sort au bout de deux mois, en guérison apparente, sans aucune

adénopathie visible ou perceptible, et reste sous surveillance. C'est donc bien cette fois d'une authentique maladie de Brill-Symmers, de lymphoblastome giganto-folliculaire de l'amygdale qu'il s'agit, avec aspect histologique complet, atteinte de l'adénopathie locale, un stade déjà avancé avec intense confluence des centres germinatifs hypertrophiés, et par endroits, une atypie du reticulum proliférant.

En 1952, H.T. DEELMAN a rapporté un cas de Brill-Symmers de l'amygdale, avec évolution insidieuse.

Dans sa "Pathologie de l'Amygdale" (1953) MADURO cherche à préciser la position du "lymphoblastome gigantofolliculaire encore bénin", mais de potentiel malin avec évolution promise vers le sarcome.

Au Vème Congrès International d'ORL (Amsterdam 1953) FRIEDBERG et HASS, énumérant les lymphomes du rhinopharynx et du pharynx, mentionnent la possible localisation primitive ORL de la maladie de Brill-Symmers, d'un Hodgkin ou d'une leucémie.

De la même année, 1953, date l'important travail des auteurs italiens BERTOGLI et LEONARDELLI consacré à l'hyperplasie giganto-folliculaire de Brill-Symmers du tissu lymphoïde au niveau de l'anneau de Waldeyer. Sur quatre cas personnels ces auteurs décrivent :

- trois localisations adénoïdiennes,
- une localisation amygdalienne.

Dans cette dernière observation, il s'agissait d'une hypertrophie amygdalienne unilatérale pour laquelle on avait pratiqué

une tonsillectomie. Cette amygdale, la droite, était d'un volume double de l'amygdale gauche, elle était de consistance ferme, de surface lisse, gris rosé. Sur la tranche de section de la pièce opératoire, apparaissaient de nombreux petits nodules translucides de la grosseur d'une tête d'épingle. Il existait en outre une adénopathie sous-angulo-maxillaire. L'examen histologique autorisa le diagnostic d'hyperplasie giganto-folliculaire de l'amygdale. On n'entreprit aucun traitement. L'enfant fut examiné huit mois plus tard ; il ne présentait aucun signe pathologique, et l'adénopathie sous-maxillaire elle-même ne put être retrouvée. Une telle bénignité est en faveur de la nature toxi-inflammatoire, au moins au début, de la tumeur, telle que l'avait affirmée SYMMERS;

Un cas de DESGREZ, en 1955, a eu un début exclusivement cervical : adénopathie d'abord sous-maxillaire droite, puis gauche, enfin axillaire ; le diagnostic ayant été porté par M. MALLARME, on fit régresser rapidement les tumeurs par la radiothérapie locale. Mais l'état général devait se dégrader rapidement et la maladie se généraliser. Dans le cas II de SARRUT, c'est une adénopathie cervicale qui fut le premier signe en date. La biopsie ganglionnaire montra un aspect giganto-folliculaire, les follicules étant formés de lymphocytes jeunes et d'histiocytes, la médullaire étant comprimée. Bientôt, d'autres adénopathies superficielles devaient apparaître.

SISCHKA, en 1956, publie cinq observations de "lymphoblastome gigantofolliculaire dans la région de l'anneau de Waldeyer". Trois fois la tumeur intéresse le cavum, deux fois l'amygdale. Voici les trois premières observations:

"Un homme vient consulter pour obstruction nasale gauche et hypoacousie du même côté ; il ne souffre pas, mais a perdu 5 kg récemment . Nous trouvons à gauche dans le cavum une tumeur intéressant les végétations adénoïdes persistantes, à droite un catarrhe. Aucun ganglion n'est perceptible, pas plus que la rate. La biopsie de la masse donne du tissu lymphoïde avec de gros follicules mal délimités, de nombreux lymphocytes adultes, des réticulocytes dispersés rappelant la série épithéliale, enfin de nombreuses mitoses : image de lymphoblastome gigantomfolliculaire. Un traitement radiothérapique de 4.000 r fait disparaître la tumeur ; mais, par la suite, s'installe une sarcomatose généralisée qui emporte le malade en un an. Dès le premier examen, la transformation sarcomateuse était présente, avec absence de délimitation nette des follicules , en fait déjà rompus."

Le second cas de SISCHKA concerne un malade venu "consulter pour tuméfaction des ganglions cervicaux ; on trouve des adénopathies bilatérales, et une tumeur dans le cavum. Une biopsie donne un abondant tissu d'aspect lymphoïde, à petites cellules, avec des structures irrégulières en follicules très développés ; des fibrilles argentophiles apparaissent nettement, confluentes. Dans les cellules d'aspect lymphocytaire, les mitoses sont nombreuses. La radiothérapie dirigée sur les adénopathies et sur la tumeur les fait disparaître ; deux ans plus tard, apparaissent quelques ganglions indolores, bientôt suivis d'une généralisation à tous les ganglions : déjà, l'aspect histologique est lymphosarcomateux. La mort survient rapidement. A l'autopsie on constate un lymphosarcome généralisé, dérivant du lymphome gigantomfolliculaire,

avec infiltration de tous les ganglions lymphatiques, de la rate, du foie, des reins, de l'estomac, du tractus digestif, de la plèvre, des poumons et des testicules. Cependant bien qu'infiltrée, la rate n'était pas augmentée de volume.

Le troisième cas de SISCHKA concerne un malade qui depuis quelque temps se plaint d'obstruction nasale ; dans le cavum on trouve une tumeur ayant la structure des végétations adénoïdes, et dont on procède à l'ablation ; histologiquement, il s'agit d'une hyperplasie gigantofolliculaire, avec des centres mal délimités, confluent, sans polymorphisme cellulaire ni mitoses. Jusqu'ici le malade reste en excellente santé après deux ans de recul.

Du même auteur allemand, voici enfin deux cas de lymphome gigantofolliculaire de l'amygdale :

Un malade vient consulter pour un examen ORL, au cours duquel une tumeur de l'amygdale gauche est découverte. Dans les antécédents, on trouve une forte perte pondérale récente, une hépatite chronique ; la rate est normale. L'amygdale est du volume d'une noix, lisse, sans adhérences ; on trouve un petit ganglion cervical à gauche. On fait une amygdalectomie suivie de radiothérapie ; le malade est en bon état depuis trois ans. Histologiquement, l'amygdale était le siège d'un lymphome gigantofolliculaire.

Le dernier cas de SISCHKA enfin concerne un malade qui depuis quelques mois éprouve des tiraillements dans la région cervicale droite et une sensation de tension dans l'amygdale du même côté. Localement, l'amygdale droite apparaît tumorale, hyper-

trophée, occupant presque la moitié de l'oropharynx. Elle n'est pas adhérente aux plans voisins. L'amygdale gauche est normale. Dans la région sous-angulo-maxillaire droite on trouve un petit ganglion ferme, mobile. L'amygdalectomie droite permet un examen histologique ; on trouve des follicules volumineux, irréguliers, parfois confluent entre eux, leurs cellules sont grandes, assez polymorphes, les mitoses sont nombreuses. L'aspect correspond bien à un lymphoblastome gigantomfolliculaire. Le malade meurt l'année suivante de pneumonie. A l'autopsie on ne trouve pas d'altérations ganglionnaires. La survie dans ce cas a été abrégée par une pneumopathie intercurrente mortelle.

Dans leur ouvrage sur les tumeurs de l'amygdale, ENNUYER et BATAINI citent trois cas concernant une hyperplasie du tissu lymphoïde amygdalien. Mais dans les deux premiers cas, après avoir écarté le diagnostic de lymphosarcome, on avait retenu l'hyperplasie simple, compliquée d'adénopathies cervicales : réaction inflammatoire qui fit la preuve de sa bénignité en aboutissant à la guérison.

Seul le troisième de ces cas nous intéressera, car il concerne une hyperplasie à structure giganto-folliculaire typique d'une maladie de Brill-Symmers :

Un petit garçon de 5 ans $\frac{1}{2}$ est vu en novembre 1954 pour radiothérapie après amygdalectomie bilatérale, car le diagnostic histopathologique de lymphome gigantomfolliculaire avait été porté sur l'amygdale droite, non augmentée de volume, mais indurée par rapport au côté gauche ; l'induration s'étendait même

aux parois de la loge amygdalienne. A l'examen, ENNUYER trouve un enfant en parfait état général. Les loges amygdaliennes sont déshabitées, souples, et il n'existe aucune hypertrophie des autres formations lymphoïdes pharyngées. La palpation révèle de chaque côté dans la région sous-maxillaire et carotidienne supérieure, un ganglion de un cm de chaque côté, de consistance molle ; le reste de l'examen est négatif.

Un examen histologique fait par le Dr DUPERRAT avait donné : lymphome gigantomfolliculaire de l'amygdale ; il existe des signes indiscutables d'activité intense dans les centres germinatifs hyperplasiés, mais les mitoses sont rares. Il n'y a pas de monstruosité, et partout les limites des centres germinatifs restent précises.

On décide de s'abstenir de toute thérapeutique par les radiations, puisqu'il n'est pas prouvé que l'affection est maligne, d'une part, et puisque, d'autre part, tout traitement par les radiations même à faibles doses sur la région cervico-faciale d'un enfant de cet âge n'est pas sans inconvénients, à longue échéance (on sait qu'on leur attribue l'actuelle recrudescence du cancer thyroïdien juvénile). En mars 1955, ENNUYER apprenait par une lettre du spécialiste ORL que l'enfant est en parfaite santé et que les ganglions carotidiens avaient disparu.

Le diagnostic initial de lymphosarcome de l'amygdale, porté sur les signes cliniques et l'adénopathie cervicale, avait été rectifié par l'histologie. Contre l'inflammation simple, s'inscrit l'intensité du processus, le nombre élevé et le développement des follicules, leur confluence. La solidité de la

guérison actuelle est à surveiller.

ENNUYER cite le cas d'une évolution accélérée chez un malade de 50 ans : obstruction nasale et hypoacousie, puis, un mois plus tard, apparition d'adénopathies cervicales, complétées, en cinq ou six mois, d'une extension inguinale et épitrochléenne. Un ganglion est excisé et examiné : on pose le diagnostic de lymphome folliculaire géant typique, mais en même temps apparaît une localisation rectale, déjà sarcomateuse. Onze mois après les premiers signes rhinopharyngés, une masse arrondie, du volume d'un marron, implantée sur le toit et la paroi postérieure du cavum, bloque l'orifice tubaire droit. Ainsi, la dégénérescence sarcomateuse était patente en dix mois d'évolution, la mort survenant quatre mois plus tard.

Pour terminer, nous citerons trois cas de localisation cervicale initiale de la maladie de Brill-Symmers, l'un rapporté par MULER, les deux autres par ROSSERT :

Le malade de MULER, un enfant de cinq ans, est hospitalisé pour adénopathie cervicale droite formée de plusieurs ganglions, des dimensions d'une noix, fermes mais non durs, non soudés entre eux, mobiles sous la peau. L'amygdale droite est augmentée de volume, mais propre. A gauche, l'amygdale est normale; il existe une petite adénopathie cervicale. Les ganglions inguinaux sont perçus, mais semblent normaux, la rate n'est pas perceptible. Le reste de l'examen est normal. On fait trois injections de $3/4$ de cm³ de propidon sans résultats, mais l'adénopathie augmente de volume ainsi que l'amygdale, et de nouveaux ganglions apparaissent. Une ponction donne un frottis riche, mais un aspect

banal, sans cellules tumorales ; quelques placards de cellules épithélioïdes évoquent la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. On fait alors une biopsie de l'amygdale sous pénicillinothérapie qui fait régresser l'adénopathie et retarder l'intervention. Mais les ganglions réapparaissent, et à la suite de l'amygdalectomie, survient une poussée ganglionnaire intense, faisant tripler les lésions de volume en quelques jours.

L'examen histologique de l'amygdale droite (Dr CHRISTOL) donne :

Les travées épithéliales de l'amygdale sont normales, on trouve à leur contact un certain nombre de plasmocytes, mais c'est là le seul signe d'inflammation, et il n'existe aucune infiltration à polynucléaires.

Par contre, l'aspect de cette amygdale est nettement tumoral, et fait immédiatement penser au lymphome gigantomaculeux de la maladie de Brill-Symmers : follicules nombreux dont la plupart sont de grande taille, véritablement géants ; leur taille considérable est due à l'hypertrophie des centres clairs au noyau parfois irrégulier, mais sans monstruosité.

Conclusions : il ne s'agit pas d'une amygdale inflammatoire, mais d'une tumeur lymphomateuse ; le plus vraisemblable est le lymphome gigantomaculeux de Brill-Symmers. Il faut toutefois faire une réserve : car certains lymphomes sont spontanément curables et n'ont pas l'évolution défavorable à longue échéance de la maladie de Brill-Symmers.

Deux mois et demi après le début clinique,

on fait de la radiothérapie à petite dose, 60, 75, 100 r jusqu'à 250 r. Au cours des trois premières applications, l'adénopathie augmente, puis fond rapidement. On arrête à la dose totale de 1500 r. Il reste encore deux petits ganglions cervicaux à droite.

Dans un cas de ROSSERT, un homme de 50 ans, est vu pour des ganglions cervicaux, dont l'examen donne : maladie de Brill-Symmers, avec follicules géants : les autres examens, hémogramme et myélogramme compris, sont négatifs. Il s'agissait donc d'une forme monoganglionnaire qui fut irradiée avec 3.000 r. Depuis trois ans, la guérison se maintient, mais ROSSERT poursuit la surveillance du malade redoutant une transformation sarcomateuse à plus ou moins lointaine échéance.

Chez le second malade de cet auteur, apparaît un ganglion de la grande corne de l'hyoïde, qui ne fait pas sa preuve. Il est prélevé et examiné : ganglion avec follicules géants, maladie de Brill-Symmers. Les examens étaient tous négatifs. On fait 4.000 r. La guérison se maintient depuis un an, mais la surveillance se poursuit.

ROSSERT, comme BOUSSER et Jean BERNARD, insiste sur la nécessité de l'exérèse aux fins d'examen histologique pour lequel la ponction est insuffisante, puisqu'il s'agit d'une lésion architecturale ; l'exérèse étant suivie de radiothérapie.

°°°

A ce dossier anatomoclinique, nous ajouterons notre observation.

-:-

- III -

OBSERVATION

--:-

Monsieur S... , 40 ans, entre dans le service du Docteur LEMOYNE à l'Hôpital Saint-Louis le 17 novembre 1958, pour dysphagie et adénopathie cervicale.

Début octobre, le malade découvre fortuitement une masse cervicale droite. Elle ne s'accompagnait d'aucun signe fonctionnel ou général. Le malade va consulter son médecin qui ponctionne le ganglion. L'examen aurait révélé des bacilles de Koch.

Un traitement au Rinifon est alors instauré et poursuivi un mois. Devant la persistance de l'adénopathie et l'apparition d'une petite gêne à la déglutition, le malade est adressé au Docteur FLEURY, qui, immédiatement l'admet à Saint-Louis.

o

Aucun signe général, Pas de fièvre, pas d'amaigrissement. On constate la présence d'une tuméfaction cervicale droite du volume d'un oeuf de pigeon.

La palpation de la chaîne cervicale droite montre deux ganglions superposés. L'un de la taille d'une noix, l'autre de la taille d'une noisette. Adénopathie non inflammatoire, indolente, rénitente, non dure, relativement

molle, mobile, bien limitée. A gauche, on retrouve deux ganglions moins gros, de même caractère.

Les chaînes axillaires, épitrochléennes sont indemnes. Les chaînes inguinales présentent de petits ganglions banaux que le malade prétend avoir depuis longtemps. Pas d'hépatomégalie.

L'amygdale gauche est hypertrophiée, du volume d'une prune, débordant le pilier gauche, refoulant l'ogive, atteignant la luette. Tumeur lisse, peu cryptique, d'aspect légèrement inflammatoire, rosée, légèrement violacée. Sa surface est recouverte de petites taches blanchâtres adhérentes. Cette amygdale est indolore, très ferme au toucher et ne saigne pas. Elle est mobilisable par rapport au plan pharyngé, sans extension. Le sillon amygdalo-glosse est libre.

L'autre amygdale est normale.

L'examen clinique ne montre rien de particulier. Le bilan général est normal. La radio pulmonaire ne révèle aucune adénopathie médiastinale.

L'hémogramme permet d'écarter l'hypothèse d'une leucose :

- Erythrocytes	4.600.000 au mm ³	
- Thrombocytes	210.000 au mm ³	
	morphologie normale	
	agglutination +++	
- Leucocytes	7.400 au mm ³	
	formule :	
	polynucléaires	72 %
	lymphocytes	21 %
	Grands mononucléaires	1 %
	monocytes	6 %

La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée.

o

Devant cette tumeur amygdalienne dure, mobile, non douloureuse et cette adénopathie rémittente, nous pensons à une atteinte du système lymphoïde et nous soumettons le cas au Professeur Jean BERNARD qui décide de pratiquer une ponction ganglionnaire. Il en conclut :

"La présence d'histiocytes évoque une maladie de Brill-Symmers".

et demande un myélogramme et l'examen histologique d'un ganglion.

Myélogramme :

Os ponctionné : le sternum
Dureté de l'os : très dur
Richesse du frottis : très riche

Formule :

Cellules réticulaires	1 %
Hémoblastes	1 %
Myéloblastes	2 %
Promyélocytes	4 %
Myélocytes	12 %
Métamyélocytes	13 %
Polynucléaires	28 %

Basophiles	1 %
Mégacaryocytes	} présence
Mégacaryoblastes	

Pro érythroblastes	1 %
Erythroblastes basophiles	2 %
Erythroblastes polychromatiques	7 %
Lymphocytes	2 %
Monocytes	2 %
Plasmocytes	6 %

Un ganglion cervical gauche est prélevé le 19 décembre. L'examen histologique de ce ganglion est pratiqué par le Docteur Chomé.

"Il s'agit d'un ganglion lymphatique considérablement hyperplasique. La coque conjonctive est respectée, mais le sinus marginal est comblé. La différenciation folliculaire est effacée, mais on retrouve par endroits de volumineux follicules qui sont pratiquement constitués uniquement par des histiocytes, comme si le centre clair occupait la totalité du nodule. Cette hyperplasie histiocytaire est manifeste dans toute l'étendue du ganglion jusque dans le hile.

Il s'agit donc bien d'une forme particulière de la maladie de Brill-Symmers dans laquelle l'architecture folliculaire est plus ou moins effacée qu'elle ne l'est habituellement. Il ne s'agit cependant ni d'un lymphosarcome, ni d'une maladie de Hodgkin".

Conclusion : MALADIE DE BRILL-SYMMERS.

o

Le Professeur Jean BERNARD nous demande de suivre le malade et de tenter la chimiothérapie.

Il prescrit par voie buccale deux comprimés par jour à 0,10 de Dibutyryl Ethylène Imine Basoquinone. Ce produit est un dérivé du E. 39.

Le traitement est commencé le 2 décembre. Le 21, la dose est diminuée à ½ comprimé par jour.

Le 5 janvier 1959, arrêt du traitement car légère leucopénie à 5.000 globules blancs.

Le 12 janvier, l'amygdale devient douloureuse. Le Dibutyryl est repris à la dose de 1 comprimé par jour.

Le 20 janvier 1959, la ponction d'un ganglion sous-maxillaire droit montre une "hyperplasie lymphoïde mixte mais anormale par le nombre élevé d'Histioblastes".

Après un mois et demi de traitement, le malade souffre d'une dysphagie de plus en plus importante. Les masses ganglionnaires n'ont pas diminué et on note l'apparition d'un nouveau ganglion à droite, de même caractère.

o

Le Professeur Jean BERNARD constate le 21 janvier 1959 l'échec de la chimiothérapie et adresse de nouveau le malade au Docteur LEMOYNE. L'amygdale a légèrement augmenté de volume et s'ulcère au pôle supérieur. On décide alors de confier le malade au Docteur BOURDON pour un traitement radiothérapique et de pratiquer une biopsie de l'amygdale pour confirmer le diagnostic. Après 6 séances de rayons, soit une dose totale de "200 r tumeur" on enregistre une amélioration clinique spectaculaire : diminution importante de l'adénopathie, le volume de l'amygdale a très nettement diminué, l'ulcération a presque disparu. Une biopsie de l'amygdale est pratiquée. L'examen histologique révèle :

"l'existence d'un remaniement fibreux très important, mais qui laisse voir de volumineux centres clairs qui répondent à l'aspect précédemment observé et qui avait fait porter le diagnostic de maladie de Brill-Symmers.

Il semble que sous l'action de la radio-

thérapie la structure se soit modifiée et que les cellules aient perdu leur activité. L'organisation se fait vers la fibrose, ce qui peut répondre à une forme de stabilisation".

Devant le succès des premières séances de Rayons, on écarte l'idée de toute intervention radicale sur l'amygdale et de poursuivre le traitement.

Le malade est irradié par 4 champs (2 de chaque côté) et reçoit :

2.000 r sur les champs cervicaux

2.600 r sur les champs amygdaliens

Les applications sont gênées par une réaction importante de la muqueuse pharyngée et laryngée. La dysphagie provoque une perte de poids de 7 kg après un mois de traitement.

Les résultats au niveau de l'amygdale sont satisfaisants. Il y a disparition totale de la tumeur amygdalienne. Par contre, il persiste un petit ganglion de la taille d'une petite noisette à l'extrémité supérieure de chaque chaîne cervicale.

Toutefois, il est décidé le 20 février 1959 d'interrompre l'irradiation afin de pouvoir reprendre l'alimentation.

Nous espérons qu'au niveau de ces ganglions s'est formée une fibrose comme au niveau de l'amygdale.

o

Après l'arrêt de la Radiothérapie, le malade reçoit du Cortancyl en comprimés de 0,05, 6 comprimés par jour, pendant quatre jours,

puis diminution progressive à 2 par jour. Le 13 mars, on note une disparition du ganglion résiduel cervical gauche. A droite, il persiste un tout petit ganglion. Le Docteur BOURDON décide alors de reprendre la radiothérapie sur ce ganglion.

Alors que le malade semblait en bonne voie de stabilisation, le 16 mars, celui-ci vient consulter et présente une rechute au niveau de ses deux chaînes inguinales, comme si son système lymphoïde avait réagi à la deuxième irradiation. Notre déception fut grande, car nous espérions avoir traité la maladie à sa phase initiale et cette récurrence confirme que la maladie de Brill-Symmers touche rapidement tout le système lymphoïde et que dès le début, les ganglions inguinaux devaient être envahis.

Un Adénogramme par ponction d'un ganglion inguinal gauche, pratiqué chez le Professeur Jean BERNARD, donne le résultat suivant :

Cellules Réticulaires	1 %
Histioblastes	3 %
Lymphoblastes	96 %

Si donc nous ne trouvons pas de cellules anormales, le tout porte à croire que la généralisation sera plus précoce que nous ne l'espérions au début de notre travail, et que, s'il ne s'agit pas encore de lymphosarcomatose, nous sommes maintenant, après six mois d'évolution, en présence d'un lymphoblastome qui a déjà dépassé le stade du lymphome.

Le Docteur BOURDON a aussitôt irradié les aires inguinales qui semblent réagir favora-

blement aux Rayons X. Mais dès à présent notre pronostic est très réservé ; et la stabilisation sera, sans doute, moins longue que nous ne l'espérons.

ANATOMOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

- :-

Le diagnostic de maladie de Brill-Symmers est histologique ; c'est donc la structure de l'amygdale, la composition de son tissu lymphoïde normal, puis les phases de sa dégénérescence, qui formeront les bases de l'étude anatomopathologique, et donc diagnostique, de l'affection qui nous occupe ici, dans sa détermination amygdalienne.

°°°

Histologie normale de l'amygdale.

Nous passerons rapidement sur l'embryogénèse de l'organe, pour laquelle s'affrontent d'ailleurs diverses théories, théorie mésodermique qui suppose que les follicules et le tissu réticulé dérivent du mésoderme, théorie mésodermique-ectodermique, théorie exclusivement ectodermique. Dans toutes les hypothèses, l'amygdale palatine prend naissance au niveau d'une évagination de la deuxième poche branchiale, entre les 2ème et 3ème arcs pharyngiens, sous la forme, vers le 3ème mois de la vie intra-utérine, de prolongements creux partant de l'épithélium bucco-pharyngien, les futures cryptes, qui pénètrent dans le tissu mésodermique. Ces prolongements

émettent à leur tour, au quatrième mois de la vie intra-utérine, des bourgeons pleins uniquement constitués par les éléments épithéliaux ; au 5ème mois, se produit au niveau des bourgeons une infiltration cellulaire mésodermique, les premiers éléments lymphoïdes se formant sans doute aux dépens des cellules conjonctives embryonnaires ; par la suite, les éléments lymphoïdes se multiplient par mitose dans les espaces interfolliculaires et les centres germinatifs. Il se forme ainsi un amas de tissu lympho-épithélial. Les bourgeons vont perdre leurs connexions avec la limitante épithéliale externe. Mais ce n'est qu'au cours de la première année de la vie extra-utérine que se constituent les follicules clos avec centres germinatifs, les lymphocytes émigrant vers l'épithélium et l'infiltrant.

L'amygdale présente alors le type même de l'organe lymphoïde à revêtement épithélial, avec rapports intimes entre lymphocytes et éléments épithéliaux.

L'épithélium, qui ne se kératinise jamais, est de type Malpighien pavimenteux ; il forme une série de prolongements dits cryptes amygdaliennes dans le chorion, tapissées d'épithélium très infiltré de lymphocytes, sans tissu conjonctif ni vaisseaux. On peut dire que les deux tissus, lymphoïde et épithélial, sont étroitement intriqués.

Le chorion comprend des infiltrations lymphoïdes diffuses en nappes, des nodules lymphoïdes groupés autour des cryptes. Nodules, ou, mieux, follicules lymphoïdes, arrondis, confluent, homogènes ou à centre clair, sont des centres germinatifs avec de nombreuses mitoses dans les noyaux vési-

culeux : les lymphoblastes à noyaux plus volumineux que ceux des lymphocytes. A la périphérie de ces centres, les lymphocytes sont disposés concentriquement. La structure des centres germinatifs est celle des ganglions lymphatiques. En dehors des centres germinatifs, le tissu lymphoïde est constitué presque uniquement de lymphocytes très denses, dont le noyau sphérique est très chromatique et s'entoure d'une mince couronne cytoplasmique.

Le stroma spécifique de l'amygdale comporte donc : les cellules réticulaires des follicules et des cordons, les cellules réticulo-endothéliales des sinus périfolliculaires. Ce reticulum est la trame du tissu lymphoïde, mais change d'aspect selon sa localisation : dans les centres clairs, il prend la forme de fibrilles peu abondantes ; dans les cordons, dans les masses folliculaires, il forme un réseau à mailles assez régulières, dont la trame fibrillaire est de nature collagène, et avec des cellules qui ont été considérées comme "totipotentes" du point de vue hématologique.

Le réseau enfin est lâche dans les espaces périfolliculaires (MADURO).

Voyons plus en détail maintenant la composition du tissu lymphoïde amygdalien, dont les éléments vont donner le type de lésion qui nous occupe.

Nous avons vu à propos de l'embryologie qu'on admettait surtout actuellement l'origine mésenchymateuse des éléments cellulaires qui constituent le tissu lymphoïde ; ces cellules existent partout où se trouve les tissus hémopoïétiques, et sont consi-

dérivées comme possédant une capacité cytopoïétique générale : elles sont capables de donner les cellules du sang, des tissus : ce sont les hémohistioblastes de FERRATA. BESSIS a établi le tableau schématique ci-dessous qui illustre bien les parentés entre les éléments cellulaires du tissu lymphoïde.

Pour BESSIS, il existe donc une lignée histiocytaire, parallèle, pour les tissus, des lignées myéloïdes et lymphoïdes, pour le sang.

Cette série histiocytaire est composée, dans l'ordre de leur maturation, des stades de cellules réticulaires, hémohistioblastes, histioblastes et histiocytes, ces derniers étant des cellules macrophages sans nucléole.

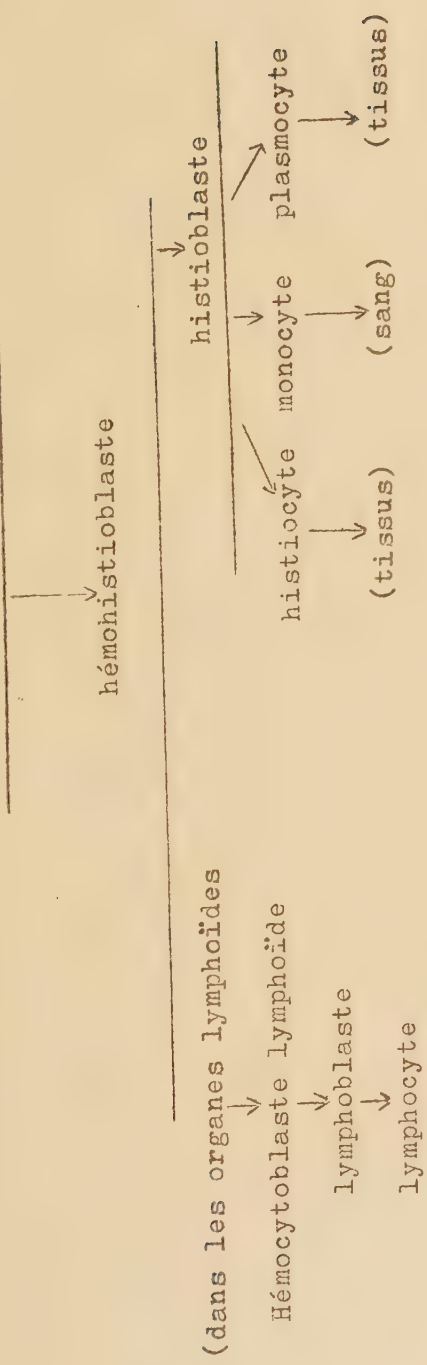
Les cellules les plus immatures, toujours pour BESSIS, sont appelées cellules réticulaires.

Dérivées également du mésenchyme, les cellules du tissu conjonctif différenciées vers le fibroblaste sont cependant différentes des éléments de la série réticulo-histiocytaire, puisqu'elles ne deviendront jamais hématopoïétiques.

Le système réticulohistiocytaire intra-amygdalien, bien étudié ces dernières années, comporte des cellules claires formant les centres germinatifs des follicules clos; ces cellules sont souvent en mitose, et considérées par maints auteurs (HALLIDAY, THILLIAS) comme des lymphoblastes. Les cellules claires centrefolliculaires possèdent donc une nature histiocytaire et une fonction macrophagique. HALLIDAY a récemment rappelé que l'évacuation hors de l'amygdale d'un

cellules mésenchymateuses embryonnaires

(cellules "réticulaires")



colorant vital injecté, concentré dans les centres folliculaires, est assurée par quatre variétés de cellules :

- des éléments mobiles qui sont les monocytes ;
- des éléments mobilisables qui sont les histiocytes ;
- les cellules du reticulum en position endothéliale des sinus périfolliculaires ;
- des cellules du reticulum folliculaire enfin.

Ces éléments réticulohistiocytaires forment le stroma spécifique.

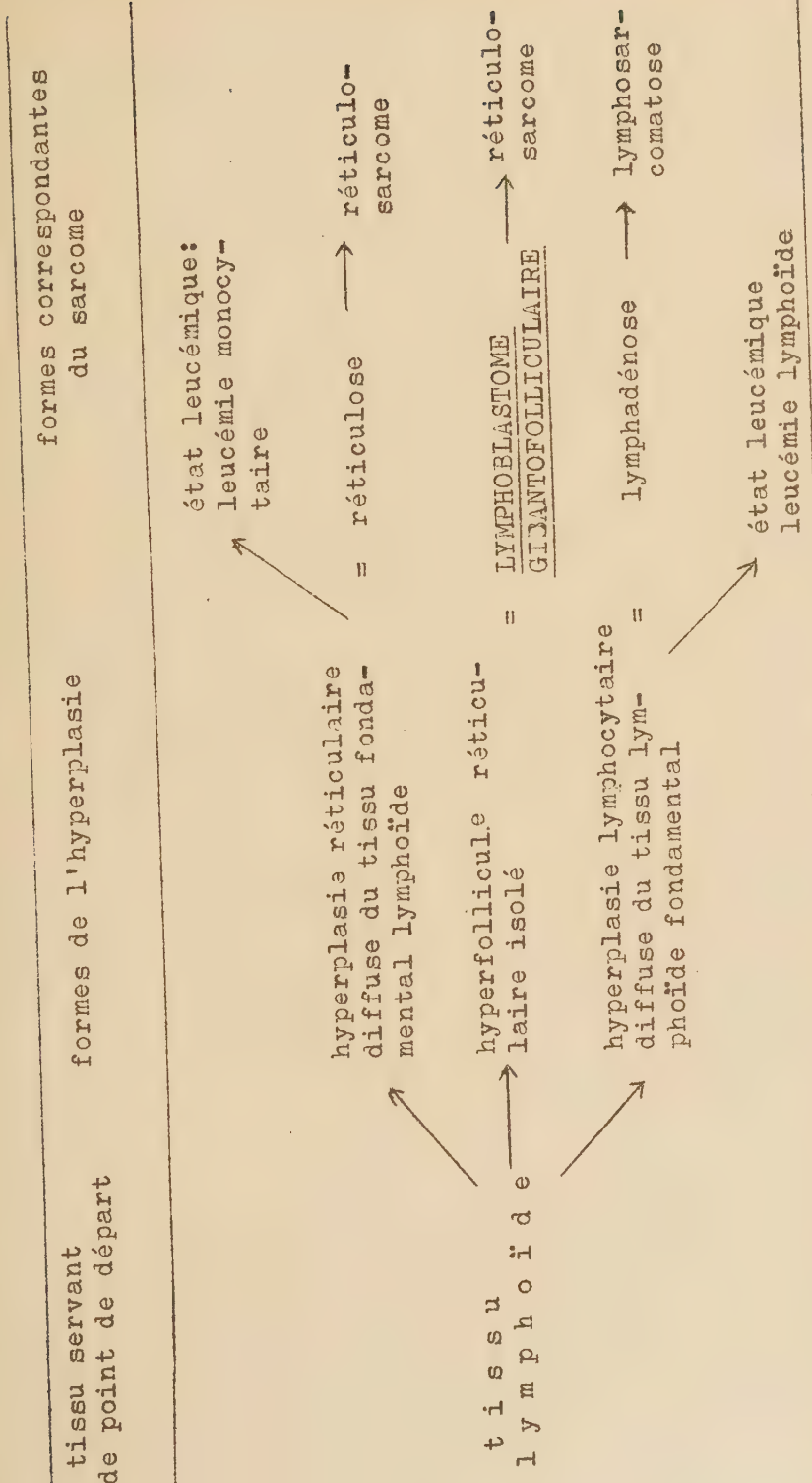
Quant à la lymphocytopoièse, elle est au niveau de l'amygdale ce qu'elle est dans tous les organes lymphoïdes et se produit à partir des cellules indifférenciées du reticulum. Les cellules des centres folliculaires jouent un rôle certain dans la lymphocytopoièse au moins chez l'enfant et l'adolescent ; il s'y ajouterait par la suite une fonction macrophagique, réactionnelle et défensive, qui deviendrait prédominante chez l'adulte et le vieillard.

°°°

Histopathologie

Les conditions de la lymphocytopoièse normale sont indispensables à connaître pour préciser ensuite l'évolution néoplasique de ces différents éléments.

Von ALBERTINI (1950) a précisé les formes d'hyperplasie à partir du tissu lymphoïde dans le schéma que nous reproduisons ici :



Tels sont les hyperplasies non inflammatoires du tissu lymphoïde, et leurs possibles destins. On peut déjà penser que pour une affection, pour une évolution données, des aspects divers sont possibles, selon le moment auquel l'étude histologique de la biopsie a été faite. C'est pourquoi toute conclusion hâtive risque d'entraîner des erreurs. Ce qu'il faut, c'est surveiller l'évolution cytologique de la lésion, hyperplasie simple, rappelant l'hyperplasie inflammatoire banale, lymphosarcome vrai en fin d'observation, si celle-ci a été suffisamment prolongée, et si aucun traitement efficace n'est intervenu à temps pour enrayer, interrompre ou ralentir la dégénérescence qui, dans les cas authentiques de maladie de Brill-Symmers, paraît inévitable.

Ces précisions cytologiques rendent compte de la confusion de la terminologie histologique qui frappe dans les travaux consacrés à la maladie de Brill-Symmers :

- lymphome gigantomfolliculaire,
- lymphoblastome gigantomfolliculaire,
- lymphosarcome gigantomfolliculaire,

en fait, trois étapes successives d'un même processus si dans la première forme, se trouve inclus le potentiel malin sans lequel il ne saurait être porté de diagnostic de maladie de Brill-Symmers.

°°°

Le diagnostic positif n'est donc apporté que par l'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire ou amygdalienne. Dans la forme localisée que nous étudions ici - et qui n'est que la phase tout initiale d'une maladie généralisée ultérieurement - le diagnostic

clinique au début est évidemment plus difficile qu'à la période d'état avec ses polyadénopathies, sa splénomégalie. Insistons sur quelques faits : la formule sanguine, série rouge et série blanche, le myélogramme, sont généralement normaux. L'état général est conservé. La ponction ganglionnaire n'offre qu'un intérêt relatif en ne révélant qu'une hyperplasie lymphoïde, ou lymphohistiocytaire, sans élément spécifique. C'est la biopsie seule qui révèle la lésion organisée qu'est le lymphome giganto-folliculaire. Cette lésion en effet donne un aspect très caractéristique :

- tout le tissu, tout le ganglion, apparaissent bourrés de volumineux follicules lymphoïdes ; une mince couronne de petits lymphocytes tassés entoure un gros centre clair, dont les fameuses cellules fantômes (shadow-cells) de SYMERS, grandes cellules au noyau volumineux très clair, limité par une fine membrane fripée.

Les espaces interfolliculaires sont comprimés, les sinus apparaissent comme de simples cordons.

A la périphérie des follicules, on trouve des fibrilles de réticuline, argentophiles, tassées ; on notera enfin l'absence de collagène et de sclérose, à l'opposé de ce qui se produit dans les autres adénopathies malignes.

Le premier signe chronologique de malignité sera la tendance à la coalescence des follicules, l'éclatement de la couronne lymphocytaire (BOUSSER).

Enfin, à la période d'état, la dégénéres-

cence maligne est réalisée, et c'est un aspect de réticulosarcome, de lymphosarcome classique qui apparaît, avec cependant un caractère particulier qui signe l'origine de la néoplasie : des vestiges de follicule géant.

Il s'agit donc bien d'une lésion d'abord banale, commune à diverses adénites inflammatoires aiguës, à certaines adénites chroniques, à certaines splénomégalies chroniques, qui cependant donnent un aspect quelque peu différent, des follicules moins volumineux, plus irréguliers, moins tassés. L'évolution se fait alors vers la formation de collagène, de sclérose.

Devant une hyperplasie lymphoïde gigantomaculosaire, il faut donc penser à la maladie de Brill-Symmers, sans encore l'affirmer. Mais il faut promptement intervenir pour précisément tenter d'interrompre l'évolution spontanée et sans doute inéluctable vers la dégénérescence sarcomateuse.

C'est à cela que doit tendre le traitement, sans toutefois tomber dans une attitude excessive qui considérerait toute hyperplasie lymphoïde comme possédant un potentiel de malignité.

Nous allons donc voir, pour terminer cette étude :

- le pronostic spontané de la maladie non traitée,
- les méthodes thérapeutiques qui lui sont opposées,
- les résultats de celles-ci.

- V -

PRONOSTIC

-:-

Le lymphome giganto-folliculaire de Brill-Symmers est considéré comme "le plus bénin des lymphomes malins". Cette opinion optimiste se fonde sur la lenteur habituelle de son évolution. Cependant il faut savoir qu'en l'absence de traitement, la lésion ne connaît pas de régression spontanée.

Au contraire, le traitement assure des rémissions plus ou moins prolongées, et, surtout, réitérées, de sorte qu'une maladie de Brill-Symmers diagnostiquée précocement, au stade du lymphome giganto-folliculaire non encore sarcomateux, va connaître une évolution de quatre ou cinq années, parfois même, de 10, 15 ou 20 ans. Von ALBERTINI donne les durées extrêmes de trois ans et de onze ans.

Tout dépend, en dehors évidemment du potentiel de malignité de la lésion, du moment où le diagnostic a été porté et le traitement entrepris. Si la lésion apparaît d'emblée comme un lymphosarcome, il est bien évident que l'évolution sera terminée en quelques mois.

Selon les opinions, le lymphome giganto-folliculaire a été considéré :

- comme une tumeur bénigne à potentiel de malignité ;

- comme une lésion précancéreuse ;
- comme une forme intermédiaire entre la bénignité et la malignité ;
- comme une tumeur déjà maligne à quelque stade qu'elle soit découverte.

Que l'évolution s'étende sur la durée classique de quatre ou cinq années, qu'elle se précipite (un cas de SISCHKA) ou qu'elle se prolonge quinze ou vingt ans, les trois phases évolutives se retrouveront, de durée et de rapport variables :

- une première phase sans aucun signe général, tout se résumant en la découverte d'une adénopathie cervicale et d'une tuméfaction amygdalienne ; dans les autres éventualités, on ne trouve qu'une ou plusieurs adénopathies périphériques. Ajoutons que tous les auteurs s'accordent à donner le pronostic le plus favorable lorsque l'atteinte lymphoïde et ganglionnaire reste localisée : ce qui était le cas chez notre malade audébut de notre travail.

- une seconde phase, repoussée souvent pendant des années à l'aide du traitement (radiothérapique en particulier) qui fait fondre l'adénopathie initiale chaque fois qu'elle se reproduit, cette seconde phase est marquée de la constitution d'adénopathies profondes, intéressant les régions abdominales et thoraciques ; la splénomégalie est cette fois de règle, le foie, les téguments, le squelette, participent à la généralisation de la maladie.

- La troisième et dernière période est sarcomateuse : cette fois, les lésions sont résolu-

ment sarcomateuses, et tout se joue alors en quelques mois, dans un tableau de fièvre, d'anémie, de dégradation rapide de l'état général aboutissant à la cachexie.

C'est donc à la phase initiale que l'on a le plus de chance d'agir ; on obtient alors des résultats dont il faut bien se satisfaire. Sur cinq cas, SISCHKA observe deux fois une évolution sarcomateuse, les malades ayant été suivis trois à quatre ans. Les deux cas de LEMAIRE ont abouti à la mort en six et sept ans respectivement...

°°°

Il reste difficile de donner des statistiques valables sur la durée d'évolution de la maladie, beaucoup d'observations ne relatant qu'un stade de la maladie.

Pour le Professeur Jean BERNARD, le lymphome gigantomfolliculaire prend place parmi les grandes lymphopathies malignes à côté des leucoses, des réticulo et lymphosarcomes, de la maladie de Hodgkin, dont il importe de le distinguer et l'évolution en serait toujours fatale.

- VI -

TRAITEMENT

-:-

Le traitement fait appel, selon les localisations, selon le moment évolutif où il est appliqué à :

- la chirurgie,
- la radiothérapie, le phosphore radio-actif,
- les cytolytiques chimiothérapiques,
- l'ACTH et la cortisone ayant été utilisées comme anti-inflammatoires ; quant aux antibiotiques, ils sont sans aucun intérêt.

CHIRURGIE

Bien que certains auteurs préconisent l'abstention, d'autres s'accordent à reconnaître que les formes strictement localisées, ganglions superficiels, atteinte du tissu lymphoïde accessible au niveau du cavum et du rhinopharynx sont justiciables d'une exérèse aussi complète que possible, suivie d'ailleurs de radiothérapie.

Mais souvent, le diagnostic histologique est fait sur la pièce opératoire : il n'y a donc pas eu de libre choix du traitement chirurgical...

Pour LEMAIRE, la chirurgie possède ici les mêmes indications que dans toutes les lympho-

pathies malignes, exérèse aussi complète que possible d'un foyer encore apparemment isolé.

RADIOTHERAPIE

- Radiothérapie locale : le lymphome giganto-folliculaire est très radiosensible, comme tout tissu lymphoïde, et qui plus est, le demeure longtemps. Les rayons X semblent épuiser leurs effets plus tardivement que dans les autres sarcomatoses lentes. Par contre, les formes généralisées de lymphome giganto-folliculaire acquièrent une radiorésistance qui complique singulièrement le problème thérapeutique.

A la phase initiale, on fait la dose minimum qui assurera la fonte des adénopathies périphériques ; en utilisant des doses trop fortes, on gaspille inutilement la capacité de tolérance du malade et surtout on risque de créer une radiorésistance locale. On fait par exemple 100 à 200 r tous les jours ou un jour sur deux avec un total de 600 à 1000 r sur les adénopathies superficielles. Les récurrences sont reprises avec des doses plus élevées, alors même qu'il n'y a pas encore de dégénérescence maligne. Chez notre malade, six séances de 150 r à la tumeur avaient eu un effet très satisfaisant tant sur la tumeur amygdalienne que sur le volume des adénopathies. Toutefois, nous avons dû poursuivre l'irradiation devant la persistance des adénopathies. Le malade a reçu, pendant la première irradiation :

2.200 r sur les champs cervicaux
2.600 r sur les champs amygdaliens.

Nous avons dû interrompre ces irradiations à cause d'une dysphagie importante.

Au cours de la deuxième irradiation complémentaire sur les aires cervicales, nous avons assisté à une autre localisation, se manifestant au niveau des aires inguinales. Celles-ci semblent réagir favorablement aux rayons X.

°°°

Une fois atteint le stade de malignité, la radiothérapie conserve ses indications, mais à doses très élevées ; cette fois la réponse est assez lente, retardée, ce qui contraste avec la rapidité d'action de la première irradiation, à la phase de début. Cette fois, on assiste assez vite à l'épuisement de l'effet radiothérapique. Certains auteurs (HELD) poursuivent cependant les rayons pendant les phases de rémission, pour retarder ou empêcher la dégénérescence sarcomateuse. D'autres, tels UHLMANN, préconisent les doses massives d'emblée, pour prévenir la récurrence et la cancérisation.

Il n'existe donc guère de règles générales et communes à tous les cas.

°°°

- Une autre forme de radiothérapie a été utilisée à la phase de généralisation, et, a fortiori, à la période de dégénérescence sarcomateuse : le phosphore radio-actif P 32 utilisé avec des résultats généralement très satisfaisants.

DESGREZ a employé dans deux cas le P 32 avec des résultats intéressants. Dans le premier cas, la malade a été vue au début de l'affection, qui se résumait à une adénopathie sous-maxillaire droite, mais très

rapidement il s'y ajouta des adénopathies axillaires. Le diagnostic histologique fut immédiatement porté par M. MALLARME. Une radiothérapie locale appliquée quatre années après le signe initial de la maladie devait faire fondre les multiples adénopathies présentes, cervicales, axillaires, inguinales, il n'y avait pas de splénomégalie à ce moment. Malgré les avertissements donnés, la malade ne revient que deux ans plus tard, son affection évoluant par conséquent depuis six ans. À ce moment, l'état général est très alarmant, et tous les territoires ganglionnaires sont intéressés. La formule sanguine est toujours normale, sauf une hypoplaquettose.

La malade reçoit 2,5 mc, 6 mc, 4 mc, et 5 mc, soit un total de 17,5 mc de P 32. Un an plus tard, les adénopathies, primitivement du volume d'une noix, ne sont plus perceptibles. Une petite poussée ganglionnaire s'est éteinte. Huit ans après le début du lymphome gigantomfolliculaire, la malade alors âgée de 80 ans, ayant reçu par voie buccale 29 mc de P 32 ne présente plus aucun signe évolutif de son affection.

Le second cas de DESGREZ n'a eu de diagnostic histologique que deux ans après le début de la maladie ayant alors déjà atteint le stade de sarcome lymphoblastique. Des adénopathies multiples, périphériques, puis endothoraciques et abdominales se développent, augmentant de volume à chaque examen non influencés par la radiothérapie. La malade est vue par DESGREZ alors que la maladie évolue depuis trois ans, et que l'état général est très touché. La formule sanguine avec légère anémie normochrome, leucocytose modérée à 11.400, polynucléose neutrophile à 33

(ce qui correspond aux formes dégénérées de Brill-Symmers) incite à recourir au phosphore radio-actif : 6 mc, 6 mc, 6 mc, 6,6 mc, 5 mc, soit au total 23,6 mc en huit mois. L'état général reprend, un épanchement pleural a disparu, les adénopathies superficielles ont disparu, la formule sanguine est normale. Aucun signe d'évolution de cette affection vieille maintenant de cinq ans n'apparaît ; redoutant cependant la transformation sarcomateuse, on donne une nouvelle dose de 6,4 mc de P 32 ce qui porte le total à 30 mc.

On réalise ainsi avec P 32, dont la période est courte, et le rayonnement uniquement bêta, une radiothérapie interne élective pour le tissu réticulo-endothélial et pour le tissu lymphoïde. Les doses ont été élevées dans les cas de DESGREZ ; avec un recul de deux ans dans un cas, de 18 mois dans l'autre, on peut conclure que les formes généralisées de lymphome gigantomaculocellulaire malin, même déjà compliquées d'épanchement pleural, et devenues radiorésistantes, obéissent au radio-phosphore. Après la première dose, il faut attendre trois semaines au cours desquelles les adénopathies perdent leur dureté, avant de fondre ; les doses doivent être renouvelées à intervalle assez court, sous surveillance hématologique, et poursuivies même après la disparition des tumeurs ganglionnaires. Le P 32 est indiqué dans les formes généralisées, la radiothérapie restant le traitement des formes localisées ou superficielles.

LEMAIRE admet lui aussi que le P 32 a le mérite d'attaquer des foyers très disséminés.

CHEMIOOTHERAPIE

La chimiothérapie à effet cytolytique a été tentée sous diverses formes lorsque le lymphome giganto-folliculaire est généralisé et dégénéré.

L'uréthane avait paru inopérant.

Les moutardes azotées étaient justifiées, puisqu'elles s'attaquent sélectivement au tissu lymphoïde, diminuent l'activité hémopoïétique.

Von ALBERTINI a obtenu une rémission passagère d'un cas de lymphome giganto-folliculaire en voie de transformation sarcomateuse en utilisant la moutarde azotée. ALPERT chez trois malades traités, pense que le produit est comparable mais non supérieur aux rayons X à préférer dans les formes localisées et superficielles. La moutarde azotée est à utiliser dans les contre-indications générales ou locales de la radiothérapie. ALPERT a obtenu deux fois une fonte rapide des masses ganglionnaires et splénique, dans le troisième cas le résultat a été plus lent; aucune rechute n'était encore enregistrée quatre mois après la fin du traitement.

Pour CHAMBERS, la moutarde à l'azote n'est à tenter qu'après échec ou épuisement de la radiothérapie. Les trois cas traités par SARRUT ont été marqués d'intolérance et de récédive. LEMAIRE a dans un cas obtenu un effet transitoire qui lui semble moins net que dans la maladie de Hodgkin.

Citons enfin les effets décevants ou minimes de la colchicine, du chloraminophène ou CB 1348, du E 39 ; il est vrai que dans le

cas de LEMAIRE, le E 39 n'a été employé que très tardivement, avec, comme on pouvait s'y attendre, un résultat décevant.

Le Professeur Jean BERNARD a voulu tenter sur notre malade, sur une forme localisée au début, et à son stade initial, un dérivé du E 39, le Dibutyryne Ethylène Imine basoquinone. Le traitement a été poursuivi un mois et demi sans succès.

Toutefois, devant les effets temporaires de la Radiothérapie, le Professeur Jean BERNARD poursuit actuellement, dans son service, l'expérimentation d'autres dérivés. La chimiothérapie n'a peut-être pas dit son dernier mot.

°°°

HORMONOTHERAPIE

Partant du fait que la corticosurrénale provoque, directement ou indirectement, la lyse du tissu lymphoïde, quelques auteurs ont cherché à faire agir la désoxycorticostérone, la cortisone et l'ACTH sur le lymphome giganto-folliculaire.

La DOCA en suspension cristalline, en injections de 20 mg tous les deux jours, puis espacées, aurait fait régresser un lymphoblastome giganto-folliculaire suivi par FRADA, avec fonte des adénopathies et de la tuméfaction splénique. SARRUT au contraire en signale l'échec, après radiothérapie également inopérante.

Avec l'ACTH PEARSON a obtenu des résultats spectaculaires quatre à six jours après un traitement de 100-200 mg par jour pendant deux à trois semaines ; mais des rechutes sont sur-

venues en quelques semaines.

DESAIVE a enrayé une évolution de maladie de Brill-Symmers dont le traitement radiothérapique avait dû être suspendu pour fatigue du sujet, par un traitement à l'ACTH à doses croissantes, de 10 à 50 mg ; l'effet persistait un an plus tard, avec bon état général et absence d'adénopathies. La cortisone, après épuisement de l'effet des rayons X, a donné à SARRUT des résultats remarquables se maintenant un an, et suivis d'une rechute. Un second cas de cet auteur a été soumis à deux cures brèves d'ACTH, les bons résultats obtenus leur sont difficilement attribuables.

Nous-mêmes, avons essayé le Cortancyl entre deux cures de Radiothérapie. L'un des deux petits ganglions résiduels au niveau de la chaîne cervicale a disparu, mais une autre localisation au niveau des aires ganglionnaires inguinales n'en est pas moins apparue.

° ° °

La maladie de Brill-Symmers peut donc se présenter sous des formes localisées, accessibles au traitement. La lenteur d'évolution du lymphome giganto-folliculaire, avant que n'intervienne la cancérisation, permet d'intervenir utilement pendant de longues années.

Dans les déterminations amygdaliennes de la maladie, le diagnostic de lymphome giganto-folliculaire doit être porté sans délai : il faut donc y penser et mettre alors en oeuvre soit l'exérèse chirurgicale aussi complète que possible, suivie de radiothérapie, soit d'emblée, la radiothérapie à doses élevées.

On arrive ainsi à assurer une survie d'excellente qualité, et de plusieurs années, l'état général demeurant intact, ainsi que la formule hématologique. Ce n'est que tardivement, lorsque le lymphome gigantomégalocyttaire se généralise, menace de devenir lymphosarcome, que d'autres méthodes thérapeutiques sont à envisager, en particulier le radiophosphore, qui compte à son actif de véritables succès.

Malgré tout, le traitement actuel de la maladie de Brill-Symmers n'est que palliatif, le traitement curatif reste encore à découvrir, comme d'ailleurs celui de tant de maladies des organes hématopoïétiques.

- VII -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Nous présentons un cas de maladie de Brill-Symmers de localisation amygdalienne et cervicale. Le diagnostic histologique a permis de saisir le premier stade de la maladie. Après l'échec de la Chimiothérapie, la Radiothérapie a fait rétrocéder l'adénopathie cervicale et disparaître la tumeur amygdalienne.

Mais, alors que nous pensions à une stabilisation durable, nous assistons à une autre localisation touchant les chaînes inguinales, qui semblent, pour le moment, réagir favorablement à la radiothérapie. Ceci confirme que, bien que de localisation amygdalienne et cervicale initiale, le lymphome giganto-folliculaire peut toucher rapidement tout le système lymphoïde.

II.- Les formes localisées, et en particulier tonsillaires du lymphome giganto-folliculaire restent rares. Nous n'en avons retrouvé que quelques cas publiés, pour lesquels les notions générales de la maladie restent valables. Mais leur pronostic serait plus favorable que celui des déterminations d'emblée pluriganglionnaires et, surtout, profondes.

III.- L'aspect histologique du lymphome giganto-folliculaire bien que caractéristique, se retrouve dans certaines adénites inflammatoires, aiguës ou chroniques. Mais la maladie de Brill-Symmers, après une phase initiale marquée uniquement de cette hyperplasie lymphoïde, s'orientera inévitablement vers la généralisation et la transformation sarcomateuse.

IV.- Dès le diagnostic, qui ne peut être qu'histologique et qui devra être précoce, la formule sanguine et le myélogramme restant normaux, il faut, en pratique, immédiatement mettre en oeuvre le traitement radiothérapique susceptible de ralentir l'évolution ; les irradiations étant à renouveler à chaque nouvelle poussée ganglionnaire, jusqu'à épuisement de l'action des rayons X.

V.- A la période de généralisation et de dégénérescence, il ne nous reste, pour l'instant, que le phosphore radio-actif, qui a fait régresser des formes extensives avec grave atteinte de l'état général.

VI.- Si notre travail n'apporte pas de solution nouvelle au traitement de la maladie de Brill-Symmers, qu'il serve, au moins à attirer l'attention de l'Oto-Rhino-Laryngologiste sur la localisation amygdalienne et cervicale de cette maladie. En la méconnaissant, il risque de laisser passer l'heure d'une thérapeutique utile autorisant sinon une guérison, du moins de très longues survies.

Vu :
Le Président :
signé : M. AUBRY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - A. von ALBERTINI, J.R. RUTTNER
Über das Wesen des grossfollikulären
Lymphoblastom
Deut.Med.Woch. LXXV page 27 1950
- 2 - G. BAEHR, P. KLEMPERER, N. ROSENTHAL
Giant follicular lymphoblastoma
Am.Journ.Pathol. VII page 558 1931
New York State Journ.Med. XL page 7
1940
- 3 - A.H. BAGGENSTOSS, F.J. HECK
Follicular lymphoblastoma
Am.Journ.Med.Sc. CC pages 17-27 1940
- 4 - J. BERNARD
Maladies du Sang et des organes hémato-
poïétiques
Flammarion 1948 p. 396a.
- 5 - D. BERTOGALLI, G.B. LEONARDELLI
Significato dell'iperplasia gigante
folliculare (malattia di Brill Symmers)
nel tessuto linfatico dell' anello di
Waldeyer
Arch.ital.Otol. LXIV pages 696-719
sept.oct. 1953
- 6 - R. BILGER
Das grossfollikuläre Lymphoblastom
(die Brill Symmerssche Krankheit)
Ergebn.inn.Med.Kinderh. V pages 642-706
1954

- 7 - J. BOUSSER, Mme FROMENT-DUPRE
Deux cas de lymphome gigantomaculocutaneux (maladie de Brill Symmers)
Bull.Mémoires Soc.Méd.Hôp. Paris LXVIII
pages 528-534 25 août 1952
Semaine des Hôp.Paris XXVIII pages 3888-3904 25 déc. 1952
Revue du Praticien V pages 567-750 21 fév. 1955
- 8 - N.E. BRILL, G. BAEHR, N. ROSENTHAL
Generalized giant lymph follicle hyperplasia
Journ. Am.Med. Assoc. LXXXIV page 668 1925
Am.Journal of Med. XIII page 570 1952
- 9 - P. CHEVALLIER, J. BERNARD, G. BILSKI-PASQUIER, D. CHRISTOL
- Sur douze cas de lymphome gigantomaculocutaneux (maladie de Brill-Symmers)
Sang XXIV pages 665-699 1953
- Diagnostic du lymphome gigantomaculocutaneux (maladie de Brill-Symmers)
Semaine des Hôp. XXX pages 759-765 20 fév. 1954
- 10 - H.T. DEELMAN
Over Lymphoblastoma follicular
Nederl.Tijdschr.Geneesk. XCVI page 1557 1952
- 11 - P. DESAIVRE, J. LAMBERTY, E. MONNOYER, A. HERVE
Régression spectaculaire sous l'influence de l'ACTH des diverses localisations d'une maladie de Brill-Symmers
Revue belge path.méd.exp. XXII pages 132-137 nov. 1952

- 12 - H. DESGREZ, G. LEDOUX-LEBARD, M.T. GUERIN,
G. PALLARDY
Deux observations de lymphome giganto-
folliculaire de Brill-Symmers soumis
au phosphore radio-actif
Semaine des Hôp. XXIX pages 3910-3913
6 déc. 1953
Presse Méd. LXIII pages 954-956 22
juin 1955
- 13 - DUPERRAT
Presse Médicale LVII p. 550-551 15 juin
1949
- 14 - EIGLER, KOCH
Retikulosarkome der Tonsille
Arch.Ohren.Heilk CXL et CXLIV 1938
(cités par GRAD)
- 15 - A. ENNUYER, J.P. BATAINI
Les tumeurs de l'amygdale et de la
région vélopalatine
in-8° Masson éd. Paris 1956 536 pp.
- 16 - T.S. EVANS, C.A DOAN
Giant follicle hyperplasia, its inci-
dence histopathologic variability and
frequency of sarcom and secondary hyper-
splenic complications
Ann.Int.Med. XL pages 851-880 mai 1954
- 17 - S.A. FRIEDBERG , G.M. HASS
Lymphoma of the nasopharynx and pharynx
Vème Congrès Intern. ORL et broncho-oe-
sophagologie Amsterdam juin 1953
- 18 - W. GRAD
Grossfollikulares Lymphoblastom (Brill-
Symmersschen Krankheit der Tonsille)
Arch.Ohr.Nasen-Kehlkopfheilk CLVII
pages 467-473 1951

- 19 - GREIFENSTEIN
Tonsilläre Retikulosarkome (cité par
GRAD)
Arch.Ohrenheilk CXLII 1936
- 20 - J.G. HEEREN
Röntgenologische Beobachtungen bei
dem grossfollikulären Lymphoblastom
(Brill-Symmersschen Krankheit)
Strahlentherapie LXXXVIII pages 117-122
1952
- 21 - F. HEINTZELMANN
Giant follicular lymphadenopathy
Acta Med.Scand. LXXIV page 359 1946
- 22 - G. HOLLE, F.W. STORCK
Morphologische Befunde bei sarkomatö-
ser Umwandlung der grossfollikulären
Lymphadenopathie (Brill-Symmers)
Zentralbl.allg.Path. LXXXIX pages 408-
415 27 déc. 1952
- 23 - A. LEMAIRE, J. CATINAT, R. BLANCHON,
J. DEBRAY
Réflexions à propos de deux cas de ma-
ladie de Brill-Symmers et de leurs
singularités
Presse Méd. LV pages 1923-1925 27 nov.
1957
- 24 - R. MADURO
Pathologie de l'amygdale
Masson éd. Paris 1953
- 25 - E.L. MANNING
Generalized giant follicular lymphoma
involving the eye
Am.Journ.Ophth.XXXV pages 711-712 mai
1952

- 26 - O. MEYER
Follicular lymphoblastoma
Blood III pages 921-933 1948
- 27 - H. MULER
Maladie de Brill-Symmers
Annals Otolaryng. LXXIV pages 472-
474 juin 1957
- 28 - J.F. MURRAY, A.L. AGRANAT
Giant follicular lymphoblastoma with
transformation to reticular cell sar-
coma
South Africa Journ.Clin.Sc. IV pages 90-
93 juin 1953
- 29 - J.F.J. NOVAK
Giant follicular hypertrophy of naso-
pharynx, report of a case
Annals Otology, Rhinology, Laryngology
XLIX page 526 1940
- 30 - H.C. PEELE, H. KIMATA, K. ALLAN,
J. HALLARON
Giant lymph follicle hyperplasia of the
nasopharynx
Arch.Otorhinolaryngology XXXV page 572
1942
- 31 - M. ROSSERT
Deux cas de maladie de Brill-Symmers
à localisation uniquement cervicale
Soc.Laryng.Hôp.Paris 19 nov. 1956
Ann.Otolaryng. LXXIV page 474 juin
1957
- 32 - ROULET
Retikulosarkome der Tonsille (cité par
GRAD)
Virch. Arch.pathol.Anat. CCLXXVII
1930
Ibid.CCLXXXVI pages 702-732 13 oct.
1932

- 33 - Melle SARRUTE
Le lymphome giganto-folliculaire
(maladie de Brill-Symmers)
Thèse Paris 1954. Bibliographie complète
- 34 - J.G. SCHOOLMAN, H.A. SIEGAL
Factors causing delay in diagnosis
of lymphoblastoma
Annals Otorhinolaryng. LVIII pages
243-248 1949
- 35 - O. SISCHKA
Grossfollikuläres Lymphoblastoma im
Bereich des Waldeyerschen Rachenringes
Monatschr. Ohrenheilk. XC pages 152-
155 1956
- 36 - D. SYMMERS
Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. Giant follicular lymphadenopathy with or without splenomegaly
Clinical significance of the pathologic changes in giant follicular lymphadenopathy.
Archives of Pathology III page 816 1927
XXVI page 603 1938
XXXIV page 385 1942
LXXIV page 163 1944
- 37 - VOLPE, ZANINI
1948, cité par GRAD
- 38 - D.F. WEAVER
Lymphoblastoma in otolaryngology
Laryngoscope LXV pages 207-223 1955
- 39 - K. WERNER
Das grossfollikuläre Lymphoblastom
(Brill-Symmersche Erkrankung) und seine
Umwandlung in Retothelsarkom
Strahlentherapie LXXXIX pages 217-223
1952

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	17
II.- Historique	21
III.- Observation	37
IV.- Anatomopathologie et diagnostic.....	45
V.- Pronostic	55
VI.- Traitement	58
VII.- Conclusions	67
Bibliographie	69

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

